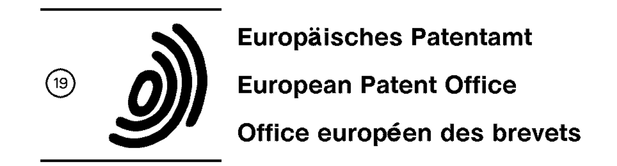




(19) (11) Veröffentlichungsnummer: **0 520 242 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: **92109744.0**

(22) Anmeldetag: **10.06.92**

(51) Int. Cl.5: **C07C 323/59**, C07C 323/60, C07D 277/06, C08F 20/54

(30) Priorität: **22.06.91 DE 4120695**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: **30.12.92 Patentblatt 92/53**

(84) Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE**

(71) Anmelder: **BAYER AG**

W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: **Grosse-Bley, Michael, Dr.**
Dauner Strasse 7
W-5000 Köln 41(DE)
Erfinder: **Bömer, Bruno, Dr.**
Max-Planck-Strasse 53
W-5060 Bergisch Gladbach 2(DE)
Erfinder: **Grosser, Rolf, Dr.**
Gellertstrasse 9
W-5090 Leverkusen(DE)
Erfinder: **Arlt, Dieter, Prof.Dr.**
Rybniker Strasse 2
W-5000 Köln 80(DE)
Erfinder: **Lange, Walter, Dr.**
Auerstrasse 7
W-5000 Köln 60(DE)

(54) **Optisch aktive schwefelhaltige Aminosäure-Derivate, ihre Herstellung, ihre Polymerisation zu optisch aktiven Polymeren und deren Verwendung.**

(57) Optisch aktive schwefelhaltige Aminosäurederivate der Formel (I)

$$H_2C=\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-\underset{\displaystyle R_1}{\underset{|}{N}}-\underset{\displaystyle \underset{\displaystyle \underset{\displaystyle R_2}{\underset{|}{S}}}{\underset{|}{A}}}{\underset{|}{CH}}-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-X-R_3 \qquad (I),$$

in der

X Sauerstoff oder eine NR_4-Gruppe bedeutet,

A für eine gegebenenfalls ein- oder zweifach C_1-C_4-alkylsubstituierte Methylen- oder Dimethylgruppe steht, und

R-R_4 die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben,

Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Polymerisation zu optisch aktiven Polymeren und die Verwendung dieser optisch aktiven Polymere als Adsorbentien für die chromatographische Trennung von Racematen in die Enantiomere.

EP 0 520 242 A1

Die Erfindung betrifft neue optisch aktive schwefelhaltige Aminosäure-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Polymerisation zu optisch aktiven Polymeren und die Verwendung dieser optisch aktiven Polymere als Adsorbentien für die chromatographische Trennung von Racematen in die Enantiomere.

Die Auftrennung von Enantiomerengemischen in die Enantiomere hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen, weil sich geseigt hat, daß sich die Enantiomere biologisch wirksamer Racemate stark in ihren Wirkungen und Nebenwirkungen unterscheiden können. Daher besteht ein großes Interesse an der Isolierung der einzelnen Enantiomere biologisch wirksamer Racemate oder Enantiomerengemische.

Es wurden bereits die verschiedensten Adsorbentien für die chromatographische Racemattrennung vorgeschlagen. Als sehr vorteilhafte Adsorptionsmittel haben sich dabei bislang die z.B. in Chem. Ber. 109 (1976), 1967 oder EP-A 379 917 beschriebenen polymeren (Meth)acrylsäure-Derivate optisch aktiver Amino-Verbindungen erwiesen, gegebenenfalls in an anorganischen Trägern immobilisierter Form.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Aminosäure-Derivate, die sich von schwefelhaltigen Aminosäuren ableiten, in Kombination mit speziellen Ester- und Amidresten, insbesondere mit sterisch anspruchsvollen und starren Ester- bzw. Amid-Resten zu sehr interessanten neuen optisch aktiven Adsorbentien führen. Völlig unerwartet läßt sich feststellen, daß ein Schwefelatom in der Aminosäure-Komponente die Trenneigenschaften für viele Trennprobleme gegenüber einem reinen Kohlenwasserstoff-Rest deutlich verbessert. Auch die Löslichkeit der Monomere wird günstig beeinflußt.

An den erfindungsgemäßen schwefelhaltigen Trennmaterialien können beispielsweise eine Reihe von Wirkstoff-Racematen deutlich besser getrennt werden als an den aus dem Stand der Technik bekannten Adsorbentien.

Die Erfindung betrifft daher optisch aktive schwefelhaltige Aminosäure-Derivate der Formel (I)

$$H_2C=\underset{\underset{R}{|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{R_1}{|}}{N}-\underset{\underset{\underset{\underset{\underset{R_2}{|}}{S}}{|}}{A}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-X-R_3 \qquad (I),$$

in der

R für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

R_1 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht oder zusammen mit R_2 eine Methylengruppe oder eine Dimethylengruppe bildet, die ein- oder zweifach mit C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können,

R_2 für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit bis zu 10 C-Atomen, C_6-C_{14}-Aryl,

$$-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-X-R_3,$$

C_2-C_{10}-Acyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl oder Benzyl steht oder zusammen mit R_1 eine dort beschriebene Brücke bildet,

R_3 für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit bis zu 20 C-Atomen steht, der gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch Halogen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Aralkoxy mit 7 bis 16 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 10 C-Atomen,
vorzugsweise für einen C_{10}-Terpenylrest, einen Adamantylrest oder Decahydronaphthylrest steht,

X Sauerstoff oder eine NR_4-Gruppe bedeutet, in der R_4 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht oder zusammen mit R_3 einen stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet, der ein- oder zweifach C_1-C_4-alkyl- oder C_1-C_6-alkoxycarbonylsubstituiert sein kann,

A für eine gegebenenfalls ein- oder zweifach C_1-C_4-alkylsubstituierte Methylen- oder Dimethylen-Gruppe steht,

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, in denen

R für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

R_1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet oder zusammen mit R_2 eine Methylengruppe, die ein- oder zweifach Methyl- oder einfach tertiär-Butyl-substituiert sein kann, oder eine Dimethylengruppe bildet,

R_2 für Alkyl mit bis zu 8 C-Atomen, Phenyl,

$$-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-X-R_3$$

steht oder zusammen mit R_1 eine dort beschriebene Brücke bildet,

R_3 für einen C_{10}-Terpenylrest, einen Adamantylrest oder einen Decahydronaphthylrest steht oder für einen Alkylrest oder Cycloalkylrest mit jeweils bis zu 12 C-Atomen steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C_6-C_{10}-Aryl, C_1-C_4-Alkoxy, C_3-C_{12}-Cycloalkyl oder Halogen, wobei die genannten Aryl- und Cycloalkylreste ihrerseits wieder durch C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können,

X Sauerstoff oder eine NR_4-Gruppe bedeutet, in der R_4 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht oder zusammen mit R_3 einen stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet, der gegebenenfalls ein- oder zweifach C_1-C_4-alkyl- oder C_1-C_6-alkoxycarbonylsubstituiert sein kann,

A für eine Methylen-, Dimethylmethylen- oder eine Dimethyleneinheit steht.

Die optisch aktiven Aminosäure-Derivate leiten sich vorzugsweise von optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäuren wie z.B. Cystein, Penicillamin, oder Homocystein ab Von besonderem Interesse sind dafür Verbindungen deren SH-Funktion alkyliert ist z.B. S-Methyl-cystein, S-Benzyl-cystein, S-Methyl-penicillamin, Methionin Ethionin oder Butionin, oder acyliert ist z.B. S-Acetylcystein oder Alkoxycarbonylmethyliert ist z.B. S-Menthoxycarbonylmethyl-cystein oder über eine Alkylenbrücke mit der Aminogruppe verbunden ist z.B. Thioprolin, 2,2-Dimethyl-thioprolin, 5,5-Dimethyl-thioprolin oder 2-tert.-Butylthioprolin.

Für R_3 ist die Verwendung optisch aktiver Reste besonders vorteilhaft, z.B. des 1-Phenylethyl-, l-(1-Naphthylethyl)-, l-(2-Naphthylethyl)-, des d- oder l-Menthyl, d- oder l-Neomenthyl-, d- oder l-Bornyl-, d- oder 1-Fenchyl- oder des d- oder l-Pinanylrestes.

Die erfindungsgemäßen optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäurederivate der Formel (I) werden erhalten durch Umsetzung von optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäurederivaten der Formel (II)

$$\underset{\underset{R_1}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{N}}-\underset{\underset{\underset{\underset{\underset{R_2}{|}}{S}}{|}}{A}}{\underset{|}{CH}}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-X-R_3 \qquad (II),$$

in der

R_1, R_2, R_3, A und X die unter Formel (I) angegebene Bedeutung haben, oder deren Säureadditionsprodukten mit AcryloylDerivaten der Formel (III)

$$H_2C=\underset{\underset{R}{|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Y \qquad (III),$$

in der

R die unter Formel (I) angegebene Bedeutung hat und

Y für Fluor, Chlor oder Brom steht oder für den Rest

$$-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{R}{|}}{C}=CH_2$$

steht (Anhydrid),

gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels in inerten organischen Lösungsmitteln.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäurederivate der Formel (II) sind bekannt oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (siehe Bull. Chem. Soc. Jpn. 37 (1964), 191).

Geeignete Säureadditionsverbindungen der als Ausgangsstoffe zu verwendenden schwefelhaltigen Aminosäuren sind Salze dieser Aminosäuren mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt sind Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder organische Säuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Methan-, Ethan-, Benzol- oder Toluolsulfonsäure.

Als Lösungsmittel eignen sich alle unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel. Bevorzugt sind Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Petrolether oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Dichlorethan oder Trichlorethylen oder Ether wie tert.-Butylmethylether.

Als Säurebindemittel kommen vor allem die üblichen anorganischen oder organischen Basen in Betracht; bevorzugt werden Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Natrium-, Kalium-, Lithium-, Calcium- oder Bariumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumbicarbonat, Alkalialkoholate wie Natriummethylat, -ethylat, Kaliummethylat, -ethylat, tert.-butylat oder Amine wie Triethylamin oder Pyridin verwendet.

Die Umsetzung der Acryloyl-Derivate der Formel (III) mit den schwefelhaltigen Aminosäure-Derivaten der Formel (II) wird bevorzugt bei Temperaturen von -78 bis +100 °C, insbesondere von -20 bis +60 °C vorgenommen.

Die Erfindung betrifft auch die durch Polymerisation bzw. Copolymerisation der optisch aktiven schwefelhaltigen Acryloylaminosäure-Derivate der Formel (I) erhältlichen optisch aktiven Polymere und Copolymere, die mindestens 40 Mol-%, vorzugsweise mindestens 50 Mol-% Struktureinheiten der Formel (IV)

$$\left[-CH_2-\underset{\underset{O=C-\underset{\underset{R_1}{|}}{N}-\underset{\underset{\underset{\underset{\underset{\underset{R_2}{|}}{S}}{|}}{A}}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-X-R_3}{|}}{\overset{\overset{R}{|}}{C}}-\right] \quad (IV)$$

enthalten, in der

R, R_1, R_2, R_3, A und X die unter Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

Vorzugsweise liegen die erfindungsgemäßen optisch aktiven Polymere der Formel (IV) in Form von vernetzten unlöslichen aber quellbaren Perlpolymerisaten oder in an feinteilige anorganische Trägermaterialien wie z.B. Kieselgel gebundener Form vor. Sie können auch als lineare, in geeigneten organischen Lösungsmitteln lösliche Polymere hergestellt werden. Es ist ferner möglich, verschiedene erfindungsgemäße schwefelhaltige Acryloylaminosäure-Derivate der Formel (I) cozupolymerisieren, sowie 0,1 bis 60, vorzugsweise 0,1 bis 20 Mol-% copolymerisierbarer, anderer Monomere in die Polymere einzubauen.

Die vernetzten Polymerisate liegen vorzugsweise in Form kleiner Teilchen (Perlen) mit 5 bis 200 µm Teilchendurchmesser vor. Sie werden z.B. durch Suspensionspolymerisation der optisch aktiven schwefelhaltigen Acryloylaminosäure-Derivate der Formel (I) mit 0,5 bis 50 Mol-%, vorzugsweise 1 bis 30 Mol-%,

besonders bevorzugt 3 bis 20 Mol-% (bezogen auf die Gesamtmenge [Mol] der eingesetzten Monomere) eines geeigneten Vernetzers in an sich bekannter Weise hergestellt.

Durch die Art und Menge der Vernetzer läßt sich der Quellungsgrad der (Perl)Polymerisate nach üblichen Methoden einstellen.

Bei der praktischen Verwendung haben sich (Perl)Polymerisate mit einem Quellungsgrad (Q) von 1.1 bis 12.0, bevorzugt von 2.0 bis 8.0 bewährt.

Der Quellungsgrad Q wird wie folgt bestimmt:

$$Q = \frac{\text{Polymerisationsvolumen (gequollen)}}{\text{Polymerisationsvolumen (ungequollen)}}$$

Als Vernetzungsmittel kommen Verbindungen in Frage, die mindestens zwei polymerisierbare Vinylgruppen enthalten, Bevorzugte Vernetzungsmittel sind Alkandioldiacrylate wie 1,6-Hexandioldiacrylat, 1,4-Butandioldiacrylat, 1,3-Propandioldiacrylat oder 1,2-Ethylenglykoldiacrylat, oder Alkandioldimethacrylate wie 1,4-, 1,3- oder 2,3-Butandioldimethacrylat, 1,3-Propandioldimethacrylat oder 1,2-Ethylenglykoldimethacrylat, aromatische Divinylverbindungen wie beispielsweise Divinylbenzol, Divinylchlorbenzol oder Divinyltoluol, Dicarbonsauredivinylester wie Adipinsäuredivinylester, Benzoldicarbonsäuredivinylester, Terephthalsäuredivinylester, N,N'-Alkylendiacrylamide wie N,N'-Methylendiacrylamid, N,N'-Ethylendiacrylamid, N,N'-Methylendimethacrylamid, N,N'-Ethylendimethacrylamid oder N,N'-Dimethyl-ethylendiacrylamid.

Als Radikalbildner kommen die üblichen Radikalbildner in Frage. Bevorzugt sind Peroxide wie beispielsweise Dibenzoylperoxid, Dilauroylperoxid oder Di-orthotolylperoxid, Perester wie tert.-Butylperpivalat oder tert.-Butylperoctanoat, oder Azoverbindungen wie beispielsweise Azobisisobuttersäurenitril (AIBN). Auch Gemische verschiedener Radikalbildner sind verwendbar.

Die Polymerisationskomponenten werden in einem nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff wie Hexan, Heptan, Isodecan, Benzol oder Toluol, einem Halogenkohlenwasserstoff wie Di-, Tri-, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, einem Ester wie Essigsäureethylester, Essigsäurebutylester oder Dialkylcarbonaten oder einem nicht wasserlöslichen Keton wie Methylisobutylketon oder Cyclohexanon gelöst.

Die organische Phase wird mit Hilfe eines wirksamen Rührers in der wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids, bevorzugt in einer wäßrigen Lösung von Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon oder eines Copolymers aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, gleichmäßig verteilt. Je Gewichtsteil organische Phase verwendet man etwa 1 bis 20, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-Teile wäßrige Phase. Das Polymerisationsgemisch wird unter Rühren in einer Inertgasatmosphäre, vorzugsweise unter Stickstoff, auf Temperaturen von 30 ° C bis 100 ° C, vorzugsweise 40 ° C bis 80 ° C erhitzt. Die Polymerisationsdauer beträgt zwischen 2 und 24, bevorzugt 4 und 12 Stunden. Das auf diese Weise erhaltene Copolymerisat wird durch Filtration von der flüssigen Phase getrennt, durch gründliches Waschen mit Wasser und mit organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Benzol, Toluol, Di-, Trichlormethan oder Aceton gereinigt und anschließend getrocknet.

Insbesondere für analytische Anwendungen werden die erfindungsgemäßen optisch aktiven Polymere vorzugsweise in an feinteilige anorganische Träger gebundener Form eingesetzt. Die Herstellung solcher optisch aktiver Chromatographiephasen kann beispielsweise nach den in DE-A 3 706 890 beschriebenen Verfahren erfolgen.

Bevorzugt ist die Polymerisation der optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäure-Derivate der Formel (I) in Gegenwart von Kieselgel-Vinylphasen, die nach B.B. Wheals, J. Chromatogr. 107 (1975), 402 und H. Engelhardt et al., Chromatographia 27 (1989), 535 erhältlich sind, oder von Kieselgel-Diolphasen, die mit (Meth)acrylsäure verestert wurden. Die Polymerisation kann dabei in Abwesenheit von Lösungsmitteln oder in Gegenwart von Lösungsmitteln oder von Fällungsmitteln für die schwefelhaltigen Poly-N-Acryloylamid-Derivate durchgeführt werden. Als Initiatoren können die zur Herstellung der Perlpolymerisate verwendeten Radikalbildner ebenfalls eingesetzt werden.

Die polymermodifizierten Kieselgele enthalten vorzugsweise 1 bis 40 Gew.-%, insbesondere 5 bis 30 Gew.-% an optisch aktivem Monomer (I), bezogen auf das Gesamtgewicht. Sie werden intensiv mit Lösungsmitteln für das Polymere gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Selbstverständlich können auch hier Gemische von zwei oder mehreren der erfindungsgemäßen schwefelhaltigen N-Acryloyl-aminosäurederivate, gegebenenfalls auch mit weiteren copolymerisierbaren Monomeren eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen schwefelhaltigen Polyacrylamide als solche oder in vernetzter bzw. an Kieselgel gebundener Form zur chromatographischen Trennung von racemischen Gemischen in die optischen Antipoden. Besonders bewährt haben sich die erfindungsgemäßen Polymerisate zur chromatographischen Trennung von Hexahydrocarbazol-Derivaten wie z.B. 3-r(4-Fluorphenylsulfonamido)-9-(2-carboxyethyl)-1,2,2,4,4a,9a-hexahydrocarbazol, von N-3,5-dinitrobenzoylderivatisierten Aminosäuren, Benzodiazepinen wie Oxazepam, Arylpropionsäuren und -amide, wie Ketoprofen und Ibuprofenamid, Dihydropyridinen wie z.B. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-trifluormethylphenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-5-methylester und Trifluoranthrylethanol.

Die Zusammensetzung des Fließmittels kann je nach Art und Eigenschaften des zu trennenden Racemates in üblicher Weise ausgewahlt und optimiert werden Die im Kieselgel gebundenen erfindungsgemäßen schwefelhaltigen Polyacrylamide können für chromatographische Racemattrennungen unter HPLC-Bedingungen eingesetzt werden.

Die Fähigkeit der Polymerisate zur Racemattrennung wird durch die Kapazitätsverhältnisse ($k'_{1(2)}$-Werte) für die beiden Enantiomere (1) und (2) und den daraus resultierenden Enantioselektivitätswert α ausgedrückt. Diese chromatographischen Parameter sind wie folgt definiert:

$$\text{Kapazitätsverhältnis } k'_{1(2)} = \frac{t_{1(2)} - t_o}{t_o}$$

$$\text{Enantioselektivität } \alpha = \frac{k'_2}{k'_1}$$

t_o = Totzeit der Säule

$t_{1(2)}$ = Retentionszeit des zuerst eluierten Enantiomers 1 bzw. des später eluierten Enantiomers 2

Die präparative Trennung von racemischen Gemischen in ihre optischen Antipoden unter Verwendung der erfindungsgemäßen Polymerisate wird vorzugsweise säulenchromatographisch vorgenommen. Besonders vorteilhaft ist es hierfür, die chromatographische Trennung mit Perlpolymerisaten einer bestimmten Korngrößenverteilung vorzunehmen; gute Trennleistungen werden mit Perlpolymerisaten einer Korngrößenverteilung von 5 bis 200 µm, bevorzugt 15 bis 100 µm erhalten.

Die Arbeitsmethodik der säulenchromatographischen Trennung ist bekannt, Üblicherweise wird das Polymerisat in Fließmittel suspendiert und die Suspension in eine Glassäule gefüllt. Nach Ablaufen des Fließmittels wird das zu trennende Racemat, gelöst im Fließmittel, auf die Säule aufgebracht. Dann wird mit Fließmittel eluiert und die Enantiomeren im Eluat photometrisch und/oder polarimetrisch mittels geeigneter Durchflußzellen detektiert.

Als Fließmittel werden üblicherweise organische Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische verwendet, die das als Adsorbens eingesetzte Polymerisat anquellen und das zu trennende Racemat lösen. Beispielsweise seien genannt: Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, tert.-Butylmethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Di- oder Trichlormethan, Aceton, Acetonitril oder Essigester, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder n-Butanol, oder aber Gemische der genannten Lösungsmittel. Als besonders geeignet haben sich Mischungen aus Toluol mit Tetrahydrofuran, Dioxan oder Isopropanol erwiesen.

Beispiele

I. Herstellungsmethode der optisch aktiven schwefelhaltigen N-Acryloylaminosäurederivate (I) (Monomere)

Beispiel 1

Zur Lösung von 23 g (80 mmol) L-Methionin-d-menthylester in 700 ml Dichlormethan werden bei 0 °C 8,5 g (84 mmol) Triethylamin gegeben. Dann wird bei -10 °C eine Lösung von 8,5 g (82 mmol) Methacryloylchlorid in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und wäscht

anschließend mit Wasser: 1N-Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand aus n-Heptan umkristallisiert.

Man erhält 24 g (85 %) N-Methacryloyl-L-methionin-d-menthylester in Form farbloser Kristalle vom Fp.: 47° C. Drehwert $[\alpha]_D$: +66,2° (c = 1, $CHCl_3$).

Der Rückstand kann statt durch Kristallisation auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan : Essigester = 3:1 als Eluent gereinigt werden.

Statt des freien Aminoesters kann mit gleichem Erfolg auch das entsprechende Hydrochlorid eingesetzt werden. Die Triethylaminmenge muß dann verdoppelt werden.

Beispiel 2

Zur Lösung von 21,4 g (75 mmol) L-Methionin-(1S)-bornylester in 650 ml Dichlormethan werden bei 0° C 8,1 g (80 mmol) Triethylamin gegeben. Dann wird bei -10° C eine Lösung von 8,7 g (80 mmol) Fluoracryloylchlorid in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen. Anschließend wäscht man mit Wasser, 1N-Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether : Essigester = 3:1 als Eluent gereinigt.

Man erhält 17 g (63 %) N-Fluoracryloyl-L-methionin-(1S)-bornylester als farbloses Öl mit dem Drehwert $[\alpha]_D$ = +2,0° C (c = 1, $CHCl_3$).

Beispiel 3

Zur Lösung von 8,1 g (30 mmol) (R)-Thioprolin-1-menthylamid in 100 ml Dichlormethan werden bei 0° C 3,5 g (35 mmol) Triethylamin gegeben. Dann wird bei -10° C eine Lösung von 3,1 g (34 mmol) Acrylsäurechlorid in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen.

Aufarbeitung wie unter Beispiel 1 beschrieben. Man erhält 6 g (64 %) N-Acryloyl-(R)-thioprolin-l-menthylamid in Form farbloser Kristalle vom Fp. 149° C (aus n-Heptan). Drehwert $[\alpha]_D$: -184,5° (c = 1, $CHCl_3$).

In der genannten Art und Weise wurden aus den in Tabelle I angegebenen, optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäurederivaten N-(Meth)Acryloylaminosäurederivate erhalten. Die Ausbeuten, Schmelzpunkte und Drehwerte der Produkte sind ebenfalls in der Tabelle enthalten.

Tabelle I: Monomersynthese

$$H_2C=C(R)-C(=O)-N(R_1)-CH(-A-S-R_2)-C(=O)-X-R_3 \qquad (I)$$

Beispiel	Rest-Gruppen	Edukt	Produkt	Fp. (°C)	$[\alpha]_D$ ($c=1$, $CHCl_3$)	Ausbeute (% d.Th.)
1	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=d-Menthyl, $X=O$, $A=CH_2-CH_2$	→	→	→	vgl. Text	←
2	$R=F$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=(1S)-Bornyl, $X=O$, $A=CH_2-CH_2$				dito	
3	$R=H$, $R_1-R_2=CH_2$, R_3= l-Menthyl, $X=NH$, $A=CH_2$				dito	
4	$R=H$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=l-Menthyl, $X=O$, $A=CH_2-CH_2$	L-Methionin-l-menthylester	N-Acryloyl-L-methionin-l-menthylester	87	$-19{,}5°$	90

Tabelle I: Monomersynthese - Fortsetzung -

Beispiel	Rest-Gruppen	Edukt	Produkt	Fp. (°C)	$[\alpha]_D$ ($c=1, CHCl_3$)	Ausbeute (% d.Th.)
5	R=H, R_1-R_2=CH_2 R_3=d-Menthyl X=O, A=CH_2	(R)-Thioprolin-d-menthyl-ester	N-Acryloyl-(R)-thio-prolin-d-menthyl-ester	Öl	-29,5°	72
6	R=H, R_1-R_2=CH_2 R_3=l-Menthyl X=O, A=CH_2	(R)-Thioprolin-l-menthyl-ester	N-Acryloyl-(R)-thio-prolin-l-menthyl-ester	Öl	-115,3°	90
7	R=CH_3, R_1=H R_2=CH_3, R_3=^{t}Bu X=O, A=CH_2CH_2	L-Methionin-tert.-butyl-ester	N-Meth-acryloyl-L-methionin-tert.-butyl-ester	58	+45,0°	91
8	R=CH_3, R_1=H R_2=CH_3, R_3=l-Menthyl, X=O, A=CH_2CH_2	L-Methionin-l-menthyl-ester	N-Meth-acryloyl-L-methionin-l-menthyl-ester	80	-27,3°	81
9	R=CH_3, R_1=H R_2=CH_3, R_3=l-Menthyl, X=NH, A=CH_2CH_2	L-Methionin-l-menthyl-amid	N-Meth-acryloyl-L-methionin-l-menthyl-amid	161	-68,3°	65

Tabelle I: Monomersynthese - Fortsetzung -

Beispiel	Rest-Gruppen	Edukt	Produkt	Fp. (°C)	$[\alpha]_D$ ($c=1$, $CHCl_3$)	Ausbeute (% d.Th.)
10	R=H, R_1=H, R_2=CH_3, R_3=l-Menthyl X=NH, A=CH_2-CH_2	L-Methionin-l-menthyl-amid	N-Acryloyl-L-methionin-l-menthyl-amid	167	-76,1°	63
11	R=CH_3, R_1=H R_2=CH_3, R_3=d-Menthyl X=NH, A=CH_2-CH_2	L-Methionin-d-menthyl-amid	N-Meth-acryloyl-L-methionin-d-menthylamid	192	+38,4°	85
12	R=H, R_1=H R_2=CH_3, R_3=d-Menthyl, X=NH, A=CH_2CH_2	L-Methionin-d-menthyl-amid	N-Acryloyl-L-methionin-d-menthylamid	209	+19,1°	55
13	R=CH_3, R_1-R_2=CH_2 R_3=l-Menthyl, X=NH, A=CH_2	(R)-Thioprolin-l-menthyl-amid	N-Meth-acryloyl-(R)-thioprolin-l-menthylamid	154	-195,3°	65
14	R=H, R_1=H R_2=CH_3, R_3=d-Menthyl, X=O, A=CH_2-CH_2	L-Methionin-d-menthyl-ester	N-Acryloyl-L-methionin-d-menthylester	74	+83,6°	67
15	R=H, R_1-R_2=CH_2 R_3=d-Menthyl, X=NH, A=CH_2	(R)-Thioprolin-d-menthyl-amid	N-Acryloyl-(R)-thioprolin-d-menthylamid	110	-78,8°	59

Tabelle I: Monomersynthese - Fortsetzung -

Beispiel	Rest-Gruppen	Edukt	Produkt	Fp.(°C)	$[\alpha]_D$ ($c=1, CHCl_3$)	Ausbeute (% d.Th.)
16	$R=CH_3$, $R_1=H$ $R_2=CH_2CH_3$, R_3=d-Menthyl, X=NH, $A=CH_2CH_2$	D-Ethionin-d-menthylamid	N-Methacryloyl-D-ethionin-d-menthylamid	127	$-73,7^0$	66
17	$R=CH_3$, $R_1=H$ $R_2=CH_2CH_3$, R_3=l-Menthyl, X=NH, $A=CH_2CH_2$	D-Ethionin-l-menthylamid	N-Methacryloyl-D-ethionin-l-menthylamid	178	$-28,3^0$	44
18	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=(S)-Phenylethyl X=NH, $A=CH_2CH_2$	L-Methionin-(S)-phenylethylamid	N-Methacryloyl-L-methionin-(S)-phenylethylamid	137	$-52,6^0$	77
19	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=d-Neomenthyl X=NH, $A=CH_2CH_2$	L-Methionin-d-neomenthylamid	N-Methacryloyl-L-methionin-d-neomenthylamid	170	$+9,1^0$	83
20	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=(R)-Phenylethyl X=NH, $A=CH_2CH_2$	L-Methionin-(R)-phenylethylamid	N-Methacryloyl-L-methionin-(R)-phenylethylamid	121	$+7,8^0$	56

Tabelle I: Monomersynthese - Fortsetzung -

Beispiel	Rest-Gruppen	Edukt	Produkt	Fp. (°C)	$[\alpha]_D$ ($c=1$, $CHCl_3$)	Ausbeute (% d.Th.)
21	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=Phenyl, X=NH, $A=CH_2CH_2$	L-Methionin-anilid	N-Meth-acryloyl-L-methionin-anilid	117	-29,8°	88
22	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=3,5-Dimethylphenyl, X=NH, $A=CH_2CH_2$	L-Methionin-3,5-dimethyl-anilid	N-Meth-acryloyl-L-methionin-3,5-dimethyl-anilid	114	-18,1°	80
23	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=3-Pentyl X=NH, $A=CH_2CH_2$	L-Methionin-3-pentylamid	N-Meth-acryloyl-L-methionin-3-pentylamid	128	-21,8°	66
24	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$, R_3=1-Menthyl X=NH, $A=CH_2$	S-Methyl-L-cystein-1-menthylamid	N-Meth-acryloyl-S-methyl-L-cystein-1-menthylamid	155	-81,4° (MeOH)	63
25	R=H, $R_1-R_2=CH_2$ R_3=(S)-Phenylethyl X=NH, $A=CH_2$	(R)-Thiopro-lin-(S)-phe-nylethylamid	N-Acryloyl-(R)-thiopro-lin-(S)-phe-nylethylamid	112	-164,7°	30
26	$R=CH_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$ $R_3=CH_2CH_3$ $X=NCH_2CH_3$ $A=CH_2CH_2$	L-Methionin diethylamid	N-Meth-acryloyl-L-methionin-diethylamid	Öl	- 3,5°	58

II. Polymerisation der optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäurederivate (I)

1. Herstellung in an Kieselgel gebundener Form

3,0 g Vinylkieselgel (hergestellt aus Kieselgel Si 100/5 µ bzw. 10 µ nach H.Engelhardt et al., Chromatographia 27 (1989) 535) werden mit 6,0 g schwefelhaltigem Aminosäurederivat I und 100 mg Azobisisobuttersäurenitril in 25 ml Toluol gelöst bzw. suspendiert. Unter Magnetrührung wird die Apparatur

dreimal evakuiert und mit Stickstoff gefüllt. Die Mischung wird dann 45 Minuten bei 80 °C polymerisiert. Nach Zusatz von 100 mg 2,6-Di-tert.-butyl-4-methylphenol wird rasch auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Kieselgel wird über eine Fritte G4 abgesaugt, zweimal in Chloroform, einmal in Toluol und einmal in Isopropanol je 15 Minuten verrührt und zwischendurch abgesaugt. Das Kieselgel wird anschließend bei Raumtemperatur im Vakuum (<0,005 at) getrocknet.

In der nachstehenden Tabelle II sind die aufpolymerisierten schwefelhaltigen Aminosäurederivate, die Ausbeuten an optisch aktivem Kieselgel, dessen Stickstoffgehalt und daraus folgend der Gehalt an gebundenem Polymer zusammengestellt.

Ähnliche Ergebnisse an gebundenem optisch aktivem Polymer erhält man bei Verwendung von mit Methacrylsäureanhydrid verestertem Kieselgeldiol anstelle von Vinylkieselgel.

Tabelle II: Kieselgelphasen

Beispiel	Monomer gemäß Beispiel-Nr.	Ausbeute (g)	N-Gehalt (%)	Gehalt an gebundenem Polymerisat (Gew.-%)
1A	1	3,5	0,6	15,2
2A	2	3,5	0,7	17,8
3A	3	3,45	1,5	17,4
4A	4	3,2	0,55	13,4
6A	6	3,3	0,65	15,1
7A	7	3,4	0,8	15,6
8A	8	3,4	0,6	15,2
9A	9	3,2	0,8	10,1
10A	10	3,3	1,35	16,4
11A	11	3,4	1,2	15,2
12A	12	3,5	1,4	17,0
13A	13	3,1	0,2	2,4
14A	14	3,2	0,65	15,9
15A	15	3,6	2,0	23,2
16A	16	3,3	0,5	6,6
17A	17	3,4	1,2	15,8
18A	18	3,5	1,8	20,6
19A	19	3,3	1,15	14,5
20A	20	3,4	1,5	17,2
21A	21	3,4	1,45	15,2
22A	22	3,5	1,5	17,1
23A	23	3,4	1,75	17,9
24A	24	3,1	1,3	15,8

2. Herstellung in Form von Perlpolymerisaten

Die Lösung von 13,5 g schwefelhaltigem Aminosäurederivat I, 1,5 g Ethylenglykoldimethacrylat und 0,3 g Azobisisobuttersäurenitril in 45 g Chloroform wird unter Rühren mit 450 U/min in einer Lösung von 5 g Polyvinylalkohol in 130 ml Wasser dispergiert. Die Apparatur wird mehrmals evakuiert und mit Stickstoff gefüllt. Anschließend wird 16 h bei 55°C unter Stickstoff polymerisiert. Das Polymerisationsgemisch wird dann in 2 bis 3 l Wasser eingerührt und die flüssige Phase nach dem Absitzen des Perlpolymerisats dekantiert. Das Perlpolymerisat wird durch 3 bis 4-maliges Suspendieren in Wasser und Abdekantieren der flüssigen Phase vom Feinkorn (Polymerisat mit einer Korngröße von (10 µm) befreit und nach intensivem Waschen mit Aceton bei 60°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

In der nachstehenden Tabelle III sind die für die Polymerisation verwendeten schwefelhaltigen Aminosäurederivate, die Ausbeuten, in denen die Polymerisate erhalten wurden, deren Korngröße und das Volumen der erhaltenen Perlpolymerisate in trockenem (V_s) und gequollenem (V_q) Zustand (Quellmittel: Toluol = T bzw. Toluol/THF = 3:2 V/V-Gemisch = T/T) zusammengestellt.

Tabelle III: Perlpolymerisate

Beispiel	Monomer gemäß Beispiel Nr.	Ausbeute (g)	Korngröße (µm)	V_s (ml/g)	V_q (ml/g)
8B	8	12,0	15-60	1,9	5,1
9B	9	12,1	10-50	1,7	5,9
10B	10	11,4	10-30	1,9	6,7
11B	11	11,7	15-60	2,0	5,7
18B	18	13,6	10-60	1,8	4,4
19B	19	11,5	20-90	1,9	4,9
20B	20	11,7	15-85	1,8	4,6
23B	23	11,0	15-85	1,9	4,4

III. Verwendung der optisch aktiven Polymerisate der schwefelhaltigen Aminosäurederivate (I) als Adsorbentien für die Racemattrennung

Für die chromatographischen Trennungen wurden folgende Testracemate verwendet:

Racemat Nr. 1:	3-r-(4-Fluorphenylsulfonamido)-9-(2-carboxyethyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazol
Racemat Nr. 2:	Oxazepam
Racemat Nr. 3:	Ketoprofen
Racemat Nr. 4:	1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-trifluormethylphenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäure-5-methylester
Racemat Nr. 5:	N-3,5-Dinitrobenzoylleucin
Racemat Nr. 6:	Trifluoranthrylethanol
Racemat Nr. 7:	Ibuprofenamid

Die an Kieselgel gebundenen Polymerisate wurden in Stahlsäulen (Innendurchmesser: 4 mm; Länge: 25 cm) eingesetzt. Eluiert wurde mit n-Heptan-Tetrahydrofuran-Gemischen: 1:1 (vol/vol) = Elutionsmittel a, 1:2 = Elutionsmittel b. Die Fließmittelgeschwindigkeit betrug 1 ml/min.

Die Perlpolymerisate wurden in einer Glassäule (Innendurchmesser: 1,2 cm; Betthöhe: 25-30 cm) eingesetzt. Eluiert wurde mit einem Toluol-tetrahydrofuran-Gemisch 3:1 (vol/vol). Die Fließmittelgeschwindigkeit betrug 0,5 ml/min.

Die bei der chromatographischen Trennung der verschiedenen Testracemate erhaltenen Ergebnisse (Enantioselektivität α und Kapazitätsverhältnis k'_1) und die verwendeten Elutionsmittel sind in Tabelle IV zusammengestellt. Dabei wird ein Beispiel für die erfindungsgemäßen Adsorbentien im Vergleich mit der analogen schwefelfreien Phase (siehe EP-A 379 917) gegeben. Es zeigt sich, daß die schwefelfreie Norleucinphase der erfindungsgemäßen schwefelhaltigen Methioninphase unterlegen ist.

Tabelle IV: Trennergebnisse

Racemat	Stationäre Phase aus N-Methacryloyl-L-methionin-l-menthylamid (→ 9A)			Stationäre Phase aus N-Methacryloyl-L-norleucin l-menthylamid (EP 379 917)		
	Eluens	k'_1	alpha	Eluens	k'	alpha
Nr. 1	Heptan:THF = 1:2	2,88	5,00	keine Trennung		
Nr. 2	dito = 1:1	2,67	4,32	Heptan:THF = 1:2	4,00	1,34
Nr. 3	dito = 3:1	3,06	1,09	keine Trennung		
Nr. 4	dito = 1:1	1,64	2,14	dito = 1:1	2,77	1,68
Nr. 5	dito = 1:1	0,56	1,63	dito = 1:1	0,63	1,17
Nr. 6	Heptan:Iso-propanol = 10:1	1,33	1,26	Heptan:Iso-propanol = 10:1	1,13	1,16
Nr. 7	Heptan:THF = 1:1	1,74	1,82	Heptan:THF = 1:1	1,99	1,77

Patentansprüche

1. Optisch aktive schwefelhaltige Aminosäurederivate der Formel (I)

$$\begin{array}{c} \quad\quad O \quad\quad\quad\quad O \\ \quad\quad \| \quad\quad\quad\quad \| \\ H_2C=C-C-N—CH-C-X-R_3 \\ | \quad\ | \quad\ | \\ R \quad R_1 \quad A \\ | \\ S \\ | \\ R_2 \end{array} \quad (I),$$

in der

R für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

R_1 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht oder zusammen mit R_2 eine Methylengruppe oder eine Dimethylengruppe bildet, die ein-oder zweifach mit C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können,

R_2 für einen geradkettigen oder verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit bis zu 10 C-Atomen, C_6-C_{14}-Aryl,

$$-CH_2-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-$$

C_2-C_{10}-Acyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl oder Benzyl steht oder zusammen mit R_1 eine dort beschriebene Brücke bildet,

R_3 für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit bis zu 20 C-Atomen steht, der gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist durch Halogen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Aralkoxy mit 7 bis 16 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise für einen C_{10}-Terpenylrest, einen Adamantylrest oder Decahydronaphthylrest steht,

X Sauerstoff oder eine NR_4-Gruppe bedeutet, in der R_4 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht oder zusammen mit R_3 einen stickstoffhaltigen 5 bis 7-gliedrigen Ring bildet, der ein- oder zweifach C_1-C_4-alkyl- oder C_1-C_6-alkoxycarbonylsubstituiert sein kann,

A für eine gegebenenfalls ein- oder zweifach C_1-C_4-alkylsubstituierte Methylen- oder Dimethylgruppe steht.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht,

R_1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet oder zusammen mit R_2 eine Methylengruppe, die ein- oder zweifach Methyl- oder einfach tertiär-Butylsubstituiert sein kann, oder eine Dimethylengruppe bildet,

R_2 für Alkyl mit bis zu 8 C-Atomen, Phenyl,

$$CH_2-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-X-R_3 \text{ steht oder}$$

zusammen mit R_1 eine dort beschriebene Brücke bildet,

R_3 für einen C_{10}-Terpenylrest, einen Adamantylrest oder einen Decahydronaphthylrest steht oder für einen Alkylrest oder Cycloalkylrest mit jeweils bis zu 12 C-Atomen steht, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert ist durch C_6-C_{10}-Aryl, C_1-C_4-Alkoxy, C_3-C_{12}-Cycloalkyl oder Halogen, wobei die genannten Aryl- und Cycloalkylreste ihrerseits wieder durch C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können,

X Sauerstoff oder eine NR_4-Gruppe bedeutet, in der R_4 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht oder zusammen mit R_3 einen stickstoffhaltigen 5 bis 7-gliedrigen Ring bildet, der gegebenen-

falls ein- oder zweifach C_1-C_4-alkyl oder C_1-C_6-alkoxycarbonylsubstituiert sein kann,

A für eine Methylen-, Dimethylmethylen- oder eine Dimethylengruppe steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Aminosäuresequenz der optisch aktiven schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein, Homocystein, Penicillamin enthalten und die SH-Funktion alkyliert, aryliert, alkoxycarbonylmethyliert oder über eine Alkylenbrücke mit der Aminogruppe verbunden ist.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

$$H_2C{=}C(R){-}C({=}O){-}N(R_1){-}CH(A{-}S{-}R_2){-}C({=}O){-}X{-}R_3 \qquad (I),$$

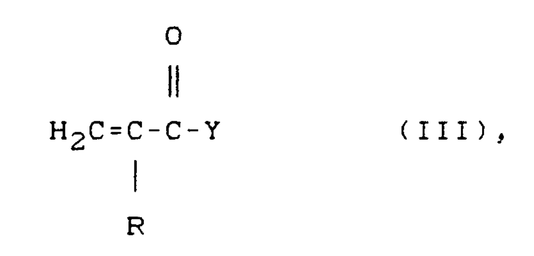
in der R, R_1, R_2, R_3, A und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man optisch aktive schwefelhaltige Aminosäurederivate der Formel (II)

$$H{-}N(R_1){-}CH(A{-}S{-}R_2){-}C({=}O){-}X{-}R_3 \qquad (II)$$

in der R_1, R_2, R_3, A und X die unter Formel (I) angegebene Bedeutung haben,

oder deren Säureadditionsprodukte mit Acryloyl-Derivaten der Formel (III)



in der R die unter Formel (I) angegebene Bedeutung hat und

Y für Fluor, Chlor oder Brom steht oder für den Rest

$$-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{R}{|}}{C}=CH_2$$

steht (Anhydrid),

gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels in inerten organischen Lösungsmitteln umsetzt.

5. Optisch aktive Polymere, enthaltend mindestens 40 Mol-% Struktureinheiten der Formel (IV)

$$\left[-CH_2-\overset{\overset{R}{|}}{C}-\right] \quad O=C-\underset{\underset{R_1}{|}}{N}-\underset{\underset{\underset{\underset{R_2}{|}}{S}}{\underset{|}{A}}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-X-R_3 \qquad (IV)$$

in welcher R, R_1, R_2, R_3, A und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

6. Optisch aktive Polymere gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von vernetzten unlöslichen aber quellbaren Perlpolymerisaten oder in an feinteilige anorganische Trägermaterialien gebundener Form vorliegen.

7. Verfahren zur Herstellung voll vernetzten Perlpolymerisaten gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die schwefelhaltigen N-Acryloyl-aminosäureDerivate der allgemeinen Formel (I) mit 0,5 bis 50 Mol-% eines Vernetzers durch Suspensionspolymerisation, gegebenenfalls in Anwesenheit von Radikalbildnern und inerten organischen Lösungsmitteln herstellt.

8. Verfahren zur Herstellung von an anorganische Trägermaterialien gebundenen optisch aktiven Polymere gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Gegenwart von gegebenenfalls (Meth)acryloyl-substituierten Kieselgel-Diolphasen oder von Kieselgel-Vinylphasen gegebenenfalls in Anwesenheit von Radikalbildnern und gegebenenfalls in Anwesenheit von inerten organischen Lösungsmitteln polymerisiert.

9. Verwendung von Polymeren gemäß Anspruch 6 zur Trennung von racemischen Gemischen in die optischen Antipoden.

Europäisches Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 10 9744

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	US-A-3 846 306 (S. A. BAKER ET AL) * Spalte 4, Zeile 46 - Zeile 50 *	1-3	C07C323/59 C07C323/60 C07D277/06 C08F20/54
X	US-A-3 884 761 (D. T. COWLING) * Spalte 1, Zeile 39 - Zeile 41 *	1-3	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 69, no. 9, 26. August 1968, Columbus, Ohio, US; abstract no. 36430, 'ROTATORY DISPERSION OF OSMATE ESTERS OF OPTICALLY ACTIVE ACRYLOYL ALPHA-AMINO ACID METHYL ESTERS' Seite 3414 ; Spalte 2 ; * Zusammenfassung * & NIPPON KAGAKU ZASSHI Bd. 88, Nr. 10, 1967, JP Seiten 1087 - 1091;	1-3	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 7, 15. August 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 53714, 'SYNTHESIS AND STERIC STRUCTURE OF 9-THIA-1,5DIAZABICYCLO[5.3.0]DECANE-2,6-DIONE' Seite 556 ; Spalte 1 ; * Zusammenfassung * & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. Bd. 1983, Nr. 5, 1983, SU Seiten 605 - 607;	1-3	**RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)** C07C C07D C08F
A	US-A-3 615 624 (D. A. SMITH ET AL)		
D,A	DE-A-3 706 890 (BAYER)		
D,A	CHROMATOGRAPHIA Bd. 27, Nr. 11, Juni 1989, BRAUNSCHWEIG DE Seiten 535 - 543; H. ENGELHARDT ET AL: 'POLYMER ENCAPSULATED STATIONARY PHASES'		

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt

Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG	09 SEPTEMBER 1992	ZAROKOSTAS K.

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE

X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie
A : technologischer Hintergrund
O : nichtschriftliche Offenbarung
P : Zwischenliteratur

T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
D : in der Anmeldung angeführtes Dokument
L : aus andern Gründen angeführtes Dokument

& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument